

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/38305 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 209/00

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03278

(22) Date de dépôt international:  
24 novembre 2000 (24.11.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/14837 25 novembre 1999 (25.11.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 42 rue  
de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(72) Inventeurs: et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): PAQUET,

Jean-Luc [FR/FR]; Route de Beire le Châtel, F-21490  
Brognon (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; 12 rue du  
Capitaine Jean Brice de Bary, F-21000 Dijon (FR).  
PRUNEAU, Didier [FR/FR]; 2 rue du Dessus, F-21370  
Pasques (FR). DODEY, Pierre [FR/FR]; 10 rue des  
Champs d'Aloux, F-21121 Fontaine Les Dijon (FR).

(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau De  
Lomenie, 158 rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07  
(FR).

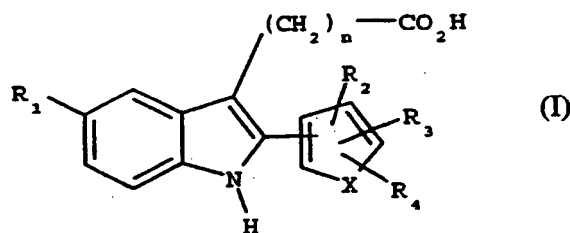
(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL IL-8 RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: NOUVEAUX ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'IL-8



(57) Abstract: The invention concerns novel compounds inhibiting the action of CXC chemokines such as IL-8, Gro, NAP-2, ENA-78 etc. on their receptors, the method for preparing them and their use for obtaining medicines. The invention is characterised in that it consists in novel indole derivatives selected among the set consisting of: i) products of formula (I) wherein: X represents a double bond -C=C- or a sulphur atom; R<sub>1</sub> represents a halogen, a nitro, a trifluoromethyl or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent each independently a hydrogen atom, a halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, a nitro, a trifluoromethyl or a cyano group, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> together form with the aromatic ring whereto they are bound, a condensed aromatic cycle; n is equal to 2 or 3, and ii) additive esters and salts with a mineral or organic base of formula I.

(57) Abrégé: La présente invention concerne de nouveaux composés inhibant l'action des CXC chimiokines telles que l'IL-8, le Gro, le NAP-2, l'ENA-78 etc. sur leur récepteurs, leur procédé de préparation, ainsi que leur utilisation pour l'obtention de médicaments. Selon l'invention, il s'agit de nouveaux dérivés de l'indole, choisis parmi l'ensemble constitué par: i) les produits de formule: (I) dans laquelle X représente une double liaison -C=C- ou un atome de soufre, R<sub>1</sub> représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un group1 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe cyano, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble, avec le noyau aromatique auquel ils sont rattachés, un cycle aromatique condensé, et n est égal à 2 ou 3, et ii) les esters et les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés de formule I.

BEST AVAILABLE COPY



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée:**

— *Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.*

## Nouveaux antagonistes des récepteurs de l'IL-8

La présente invention concerne de nouveaux composés inhibant l'action des CXC chimiokines telles que l'IL-8, le Gro, le NAP-2, l'ENA-78 etc. sur leur récepteurs, leur procédé de préparation, ainsi que leur utilisation pour l'obtention de médicaments.

### Art antérieur

L'IL-8 (Interleukine-8) est une protéine de 72 acides aminés appartenant à la superfamille de protéines capables d'attirer les leucocytes, aussi qualifiées de cytokines C-X-C ou C-C cytokines intercrines ou plus récemment de chimiokines (Oppenheim *et al.*, *Annu. Rev Immunol.*, 1991, 9, 617-648). Différents noms ont été attribués à l'interleukine-8 tels que NAP-1 (neutrophil attractant/activation protein-1), NAF (neutrophil activating factor) et T-cell lymphocyte chemotactic factor. De nombreux membres de la famille des chimiokines ont été décrits comme étant impliqués dans les processus inflammatoires et dans la migration des leucocytes. La famille des chimiokines est composée de deux sous familles distinctes : les alpha- et les bêta-chimiokines. Les alpha-chimiokines comme l'IL-8, le NAP-2 (Neutrophil activating peptide-2), le MGSA/Gro, ou Gro-alpha (melanoma growth stimulatory activity), et l'ENA-78, ont toutes des effets sur l'attraction et l'activation des leucocytes et plus particulièrement des neutrophiles. Cette sous-famille inclut aussi le PF-4 (Platelet Factor-4), la bêta-thromboglobuline et le CTAPIII, qui eux n'ont pas d'effet sur les neutrophiles.

L'IL-8 a été originellement identifiée par ses capacités à attirer et activer les leucocytes polymorphonucléaires (neutrophiles). Plus récemment, il a été montré que l'expression d'IL-8 était rapidement induite dans différents tissus ou cellules comme les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales et même les neutrophiles, en réponse à des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 alpha ou bêta ou le TNF alpha qu'à d'autres agents pro-inflammatoires comme le LPS (Van Damme J., *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines* ; 1994 ; *The Cytokines Handbook*, 2<sup>ème</sup> Ed. A.W. Thomson éditeur, Academic Press, London, pp : 185-208). De plus, certaines données de la

littérature ont mis en évidence des taux systémiques d'IL-8 élevés dans certaines pathologies inflammatoires impliquant les neutrophiles, suggérant que l'IL-8 et d'autres chimiokines de la même famille, peuvent être des médiateurs fondamentaux de l'activation des neutrophiles (Van Damme, *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines* ; 1994 ; *The Cytokines Handbook*, 3<sup>ème</sup> Ed. A.W. Thomson éditeur. Academic Press, London, pp : 271-311).

Le Gro-alpha, le Gro-béta, le Gro-gamma et le NAP-2 appartiennent à la famille des chimiokines et, comme l'IL-8, ces protéines elles aussi ont été dénommées par différents termes. Ainsi, les Gro-alpha, bêta et gamma ont été appelés respectivement MGSA (Melanoma Growth Stimulatory Activity) a, b et g (Richmond and Thomas, *J. Cell Physiol.*, 1986, **129**, 375-384 ; Cheng *et al.*, *J. Immunol.*, 1992, **148**, 451-456). Toutes ces chimiokines appartiennent au groupe des alpha-chimiokines qui possèdent un motif ELR (Aspartate-Leucine-Arginate) en amont du motif CXC caractéristique de ce sous groupe. Ces chimiokines se lient toutes au récepteur de type 2 ou CXCR2.

Deux récepteurs de l'IL-8 appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines trans-membranaires couplés aux protéines G ont été caractérisés et clonés : le récepteur de l'IL-8 de type A (IL-8RA) ou CXCR1 qui lie avec une forte affinité l'IL-8 et le GCP-2, et le récepteur de l'IL-8 de type B (IL-8RB) ou CXCR2 qui a comme ligands spécifiques l'IL-8, le GCP-2, le Gro-alpha, le Gro-béta, le Gro-gamma et le NAP-2 (Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, **7**, 1-18). Ces deux récepteurs possèdent une homologie de séquence en acides aminés de 77%. De nombreuses publications ont mis en évidence des taux anormalement élevés d'IL-8 dans la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, l'asthme, la mucoviscidose, l'infarctus du myocarde, et le psoriasis (Baggiolini *et al.*, *FEBS Lett.*, 1992, **307**, 97-101 ; Mille and Krangel., *Crit. Rev. Immunol.*, 1992, **12**, 17-46 ; Oppenheim *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, **9**, 617-648 ; Seitz *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1991, **87**, 463-469 ; Miller *et al.*, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, **146**, 427-432 ; Donnelly *et al.*, *Lancet*, 1993, **341**, 643-647). L'IL-8 semble être impliquée dans les phénomènes d'ischémie-reperfusion du poumon (Sekido *et al.*, *Nature*, 1993, **365**, 654-657). Un anticorps dirigé contre l'IL-8 ayant la capacité de bloquer la migration *in vitro* des neutrophiles de lapin induite par l'IL-8, prévient

les dommages tissulaires résultant d'un processus d'ischémie/reperfusion pulmonaire chez le lapin. L'IL-8 semble jouer un rôle majeur dans les altérations dues à une hypoxie/reperfusion du myocarde (Kukielka *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1995, **95**, 89-103).

5 Plus récemment, une autre étude a mis en évidence des effets bénéfiques d'un anticorps neutralisant de l'IL-8 dans un modèle de pleurésie induite par des endotoxines chez le lapin (Broadus *et al.*, *J. Immunol.*, 1994, **152**, 2960-2967). L'implication de l'IL-8 dans les inflammations du poumon ainsi que son rôle délétère ont été mis en évidence à l'aide d'anticorps neutralisants de l'IL-8 dans  
10 un modèle d'atteinte pulmonaire induite par une instillation d'acide dans les poumons du lapin (Folkesson *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1995, **96**, 107-116) et dans un modèle de syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par des endotoxines (Yokoi *et al.*, *Lab. Invest.*, 1997, **76**, 375-384). D'autres rapports ont montré des effets bénéfiques similaires avec des anticorps neutralisants de l'IL-8 dans des  
15 modèles animaux de dermatose, d'arthrite et de glomérulonéphrite (Akahoshi *et al.*, *Lymphokine and Cytokine Res.*, 1994, **13**, 113-116 ; Nishimura *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 1997, **62**, 444-449 ; Wada *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1994, **180**, 1135-1140). De plus, des souris déficientes en récepteurs de l'interleukine-8 ont été générées par élimination du gène codant pour le récepteur murin de l'IL-8  
20 homologue au récepteur humain de type 2 (CXCR2) (Cacalano *et al.*, *Science*, 1994, **265**, 682-684). Bien que ces souris soient saines, les caractéristiques de leurs neutrophiles sont modifiées. En effet, leur capacité de migration dans le péritoine est diminuée en réponse à une injection intra-péritonéale de thioglycolate.

25 Tous ces résultats suggèrent que les chimiokines de la famille de l'IL-8 sont d'importants médiateurs de la migration et de l'activation des neutrophiles et d'autres types cellulaires telles que les cellules endothéliales dans certaines conditions inflammatoires. De plus, les chimiokines de la famille de l'IL-8 ont été décrites comme jouant un rôle important dans la croissance tumorale, la formation  
30 de métastases et l'angiogénèse tumorale dans de nombreux types de cancers (Hebert and Baker, *Cancer Invest.*, 1993, **11**, 743-750 ; Richards *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1997, **174**, 507-512).

L'étude des propriétés des chimiokines de la famille de l'IL-8 peut laisser supposer que des composés susceptibles d'antagoniser ces chimiokines au niveau de leurs récepteurs, pourraient présenter un potentiel pour atténuer les conséquences de leur action dans certaines pathologies. On connaît ainsi, selon  
5 WO 96-18393 des composés dérivés de l'acide 1-benzyl-2-indolecarboxylique qui sont capables de se lier aux récepteurs de l'IL-8 avec un effet inhibiteur. Plus récemment, selon WO 99-06354, des composés dérivés de l'urée ou de la thiourée ont également été présentés comme antagonistes des récepteurs à l'IL-8.

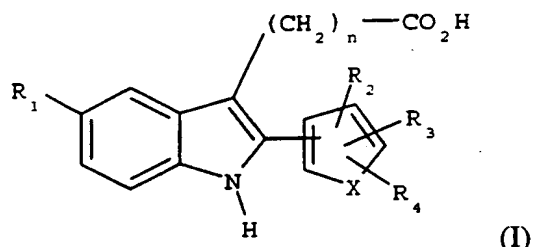
#### 10 But de l'invention

L'invention propose des composés non peptidiques nouveaux qui ont la propriété de se lier au récepteur CXCR2 de l'IL-8 et autres chimiokines de la même famille, en se comportant comme antagonistes de ces récepteurs.

Cette propriété des composés selon l'invention permet d'envisager leur  
15 utilisation en tant que principes actifs de médicaments destinés au traitement préventif ou curatif de maladies dans lesquelles les récepteurs de l'IL-8 et chimiokines de la même famille sont impliqués, telles que, par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou les dermatites atypiques, les maladies associées à une angiogénèse pathologique (comme le cancer), la prolifération des  
20 cellules tumorales et la formation de métastases (dans le cas du mélanome par exemple), l'asthme, l'obstruction chronique des poumons, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'inflammation du colon, la maladie de Crohn, la colite ulcéraire, l'ulcère gastrique, le choc septique, le choc endotoxinique, la septicémie à gram-négatif, le syndrome de choc toxique, l'ischémie cérébrale, les  
25 phénomènes d'ischémie/reperfusion cardiaques ou rénaux, la glomérulo-néphrite, la thrombose, la maladie d'Alzheimer, les réactions du greffon contre l'hôte ou les rejections d'allogreffes.

## Description

Selon l'invention, on propose des composés nouveaux de formule :



5 dans laquelle

X représente une double liaison  $-C=C-$  ou un atome de soufre,

$R_1$  représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,

10  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe cyano, ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble, avec le noyau aromatique auquel ils sont rattachés, un cycle aromatique condensé, et n est égal à 2 ou 3.

L'invention concerne également en tant que produits nouveaux les esters et  
15 les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés de formule I.

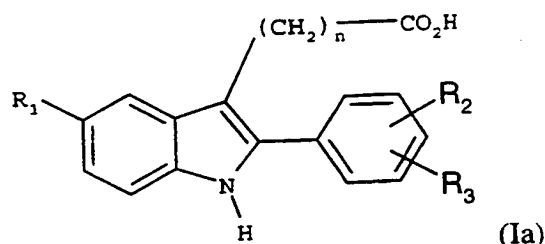
Elle concerne également l'utilisation d'un composé de formule I ou de ses sels, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement préventif ou curatif des maladies dépendantes d'une activation des récepteurs de l'IL-8, comme  
20 par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, le psoriasis, la maladie de Crohn, et d'une façon plus générale, toute pathologie liée à une infiltration massive de neutrophiles.

## Description détaillée

25 Comme indiqué précédemment, les composés selon l'invention répondent à la formule I ci-dessus. Selon les définitions des substituants  $R_1$  à  $R_4$ , on comprend par halogène les atomes de fluor, de chlore et de brome, les atomes de

fluor et de chlore étant préférés. Par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, il faut comprendre les groupes méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle et cyclopropyle.

Parmi les composés de l'invention, on préfère les composés de la formule (Ia) suivante :



5 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou forment ensemble, avec le noyau phényle  
10 auquel ils sont attachés, un cycle aromatique condensé,  
et n est égal à 2 ou 3,

ainsi que leurs esters et sels d'addition avec une base minérale ou organique.

Parmi les composés selon l'invention, on préfère plus particulièrement les composés de formule I dans lesquels X est une double liaison -C=C-, R<sub>1</sub> est un  
15 atome de chlore, R<sub>2</sub> et/ou R<sub>3</sub> représentent chacun un atome de chlore ou de fluor,  
ou un groupe méthyle, de préférence en position méta et/ou para du noyau phényle, et R<sub>4</sub> est l'atome d'hydrogène.

Par cycle aromatique condensé, on comprend un cycle formant, avec le noyau aromatique supportant les substituants R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, un groupe à 2 cycles  
20 aromatiques condensés tel que par exemple un groupe 2-naphtyle ou 1-naphtyle, le groupe 2-naphtyle étant préféré.

Les composés de formule I, qui sont des acides, peuvent être estérifiés par des alcools organiques, notamment des alcools aliphatiques en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> tels que l'éthanol ou l'isopropanol (ou 1-méthyléthanol). Parmi ces esters, on préfère les  
25 esters éthyliques.

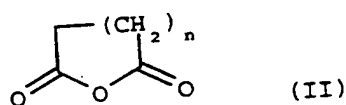
Les composés de formule I peuvent être salifiés avec une base minérale ou organique. Par base minérale, on comprend les hydroxydes des métaux alcalins tels la soude, la potasse, la lithine ou alcalino-terreux tels que la chaux. Par base



organique, on entend les amines primaires, secondaires ou tertiaires, les aminoalcools, certains hétérocycles azotés non toxiques, ainsi que les acides aminés basiques. Parmi les sels, on préfère les sels de sodium ou de potassium, et les sels de lysine, d'arginine ou de 2-amino-2-méthyl-1.3-propanediol.

Les composés de formule I peuvent être notamment préparés par un procédé comprenant les étapes consistant à :

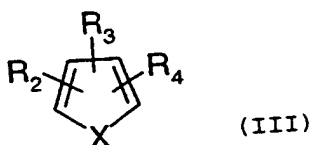
a) faire réagir selon une réaction de type Friedel-Crafts un anhydride cyclique de diacide de formule :



10

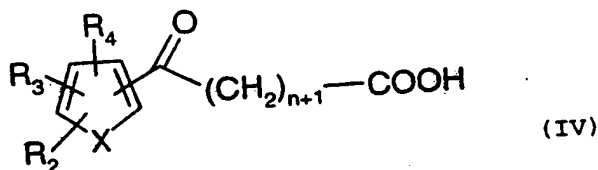
dans laquelle  $n$  est égal à 2 ou 3

avec un dérivé aromatique de formule :



15

20 dans laquelle X représente une liaison  $-C\equiv C-$  ou un atome de soufre,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont rattachés un cycle aromatique condensé, dans un solvant anhydre comme par exemple le dichlorométhane, en présence d'un acide de Lewis comme par exemple le chlorure d'aluminium, à une température comprise entre  $-10$  et  $+50^\circ\text{C}$ , pour obtenir un composé de formule :

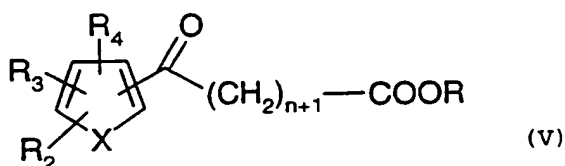


25

dans laquelle X, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que ci-dessus,

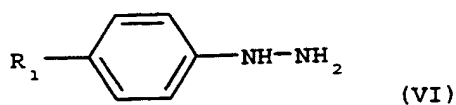
b) estérifier le composé de formule IV ci-dessus par exemple avec un alcool aliphatique de formule ROH (R= Me ou Et), dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art pour obtenir un ester de formule :

5



dans laquelle X, R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que précédemment,

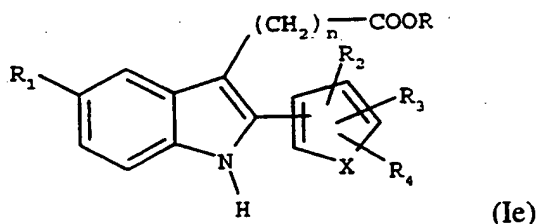
10 c) faire réagir, selon la réaction de Fischer, le composé de formule V avec une phénylhydrazine de formule :



15 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un halogène, un groupe trifluorométhyle, ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

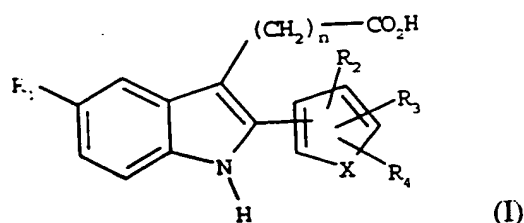
en présence de chlorure de zinc, dans un solvant comme par exemple l'acide acétique, à une température de l'ordre de 20 à 80 °C, pour obtenir le dérivé de l'indole de formule :

20



dans laquelle X, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que précédemment,

d) hydrolyser la fonction ester du composé de formule I obtenue précédemment, selon une réaction connue de l'homme de l'art comme par exemple par réaction avec une solution hydro-alcoolique d'hydroxyde de sodium, pour obtenir le dérivé acide correspondant de formule :



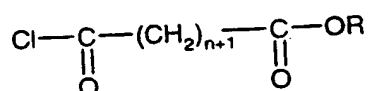
dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que ci-dessus.

e) si nécessaire, préparer un sel de l'acide de formule I par réaction du composé de formule I avec un composé minéral ou organique basique.

10 Les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est un groupe nitro peuvent être obtenus par nitration des composés correspondants dans lesquels R<sub>1</sub> est l'hydrogène selon des procédés classiques bien connus de l'homme du métier.

15 Les composés de formule (Ia) peuvent être préparés par le procédé ci-dessus dans lequel on utilise un dérivé aromatique de formule (III) dans laquelle X représente une double liaison -C=C-, R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou forment ensemble, avec le noyau phényle auquel ils sont attachés, un cycle aromatique condensé.

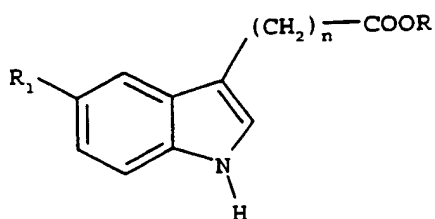
20 Les composés de formule (V) précités peuvent également être obtenus directement par réaction de type Friedel-Crafts entre un chlorure d'acide de formule :



25 et un dérivé aromatique de formule (III) tel que défini précédemment.

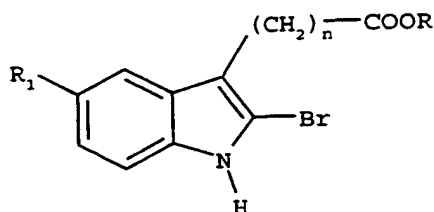
Selon une variante du procédé d'obtention des composés de formule I, on effectue les réactions consistant à :

a) introduire un atome de brome en position 2 d'un dérivé de l'indole de formule VII :



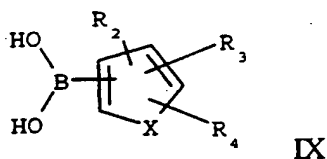
VII

dans laquelle R représente un groupe méthyle, R<sub>1</sub> représente un halogène, un  
 5 groupe trifluorométhyle, un groupe nitro ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et n  
 représente 2 ou 3, notamment par action du N-bromosuccinimide, dans un solvant  
 tel que le tétrachlorure de carbone, pour obtenir le composé de formule :



VIII

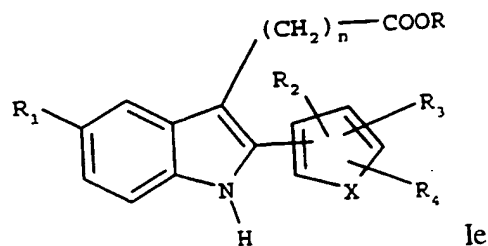
dans laquelle n, R et R<sub>1</sub> restent inchangés,  
 10 b) introduire un groupe aromatique substitué ou non substitué, en substitution de  
 l'atome de brome en position 2 du composé de formule VIII, notamment par  
 action d'un acide boronique de formule :



IX

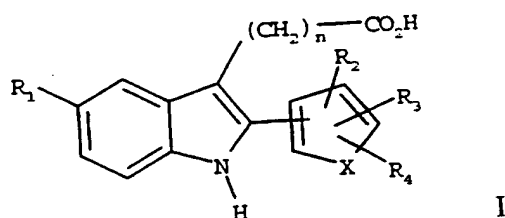
dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun indépendamment un atome  
 15 d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un atome de chlore, un atome de fluor, un  
 groupe trifluorométhyle ou un groupe cyano, et X représente une double liaison  
 -C=C- ou un atome de soufre,

dans un solvant et en présence d'un catalyseur tel que le tétrakis-  
 (triphenylphosphine)palladium, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle X, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que précédemment,

- c) hydrolyser la fonction ester du composé de formule 1e, suivant une procédure analogue à celle préconisée au stade d) du procédé décrit précédemment, pour obtenir le composé de formule I :



- dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n conservent la même signification que précédemment.
- Selon une variante de ce procédé, l'étape b) consiste à faire réagir le composé de formule VIII avec un dérivé de l'étain ayant un cycle aromatique nitré, tel que par exemple le triméthyl(4-nitrophényl)étain, selon des procédés classiques bien connus de l'homme du métier pour former les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> est un groupe nitro.

### PREPARATION I

#### **Acide 4-fluoro-ε-oxo-benzènehexanoïque, méthyl ester**

- On prépare une suspension de 2,59 g ( $19,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure d'aluminium dans 4 ml de dichlorométhane. On refroidit à - 5 °C et on ajoute progressivement un mélange de 0,97 ml ( $10,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de fluorobenzène et 1,31 ml ( $8,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester méthylique de l'acide 6-chloro-6-oxo-hexanoïque dans 3 ml de dichlorométhane en maintenant la température entre - 4 et - 7 °C. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à 20 °C et, après 15 heures, on hydrolyse sur de l'eau glacée acidifiée. Le mélange est extrait par du

dichlorométhane et la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On récupère ainsi 2 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (96/4). On obtient ainsi 1,26 g du  
5 produit attendu sous forme d'une poudre blanche. (Rendement = 63 %)  
F = 58-59 °C

### **PREPARATION II**

#### **Acide 3,4-dichloro-ε-oxo-benzènehexanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 1,2-  
10 dichlorobenzène, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide ocre avec un rendement de 79 %.  
F = 41-44 °C

### **PREPARATION III**

#### **Acide ε-oxo-2-naphtalènehexanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de naphtalène,  
15 on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 53 %.  
F = 58-60 °C

### **PREPARATION IV**

#### **20 Acide 4-fluoro-δ-oxo-benzènepentanoïque**

On prépare une suspension de 22,32 g (0,167 mole) de chlorure d'aluminium dans 35 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0 °C et on ajoute doucement un mélange de 8,3 g (0,0728 mole) d'anhydride glutarique (dihydro-2-  
H-pyran-2,6(3H)-dione), 8,4 ml (0,0895 mole) de fluorobenzène dans 20 ml de  
25 dichlorométhane. On laisse le mélange sous agitation pendant 15 heures à température ambiante puis on hydrolyse sur de l'eau glacée acidifiée. Le produit précipité est filtré et lavé à l'eau, puis séché sous pression réduite. Le produit brut est ensuite recristallisé dans 90 ml d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 8,8 g du produit attendu sous forme de cristaux beige (Rendement = 57,5 %)  
30 F = 134-136 °C

**PREPARATION V****Acide 4-chloro- $\delta$ -oxo-benzènepentanoïque**

- En opérant de façon analogue à la préparation IV, au départ de chlorobenzène, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun avec un rendement de 39 %.

F = 108-110 °C

**PREPARATION VI****Acide 4-méthyl- $\delta$ -oxo-benzènepentanoïque**

- En opérant de façon analogue à la préparation IV, au départ de toluène, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 34 %.

F = 131-133 °C

**PREPARATION VII****Acide 4-fluoro- $\delta$ -oxo-benzènepentanoïque, éthyl ester**

- On prépare une suspension de 8,76 g ( $41,7 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide obtenu selon la préparation IV dans 80 ml d'éthanol et on ajoute 1,33 ml d'acide sulfurique pur. Le mélange est porté à reflux sous agitation pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite puis repris dans l'éther éthylique. Cette phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution de soude diluée, puis à nouveau à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est chassé sous pression réduite et on obtient 9,65g du produit attendu sous forme d'un solide orange pâle (Rendement = 97 %)

F = 46-47 °C

**PREPARATION VIII****Acide 4-chloro- $\delta$ -oxo-benzènepentanoïque, éthyl ester**

- En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ d'acide obtenu selon la préparation V, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun avec un rendement de 87 %.

F = 45-48 °C

## **PREPARATION IX**

### **Acide 4-méthyl- $\delta$ -oxo-benzène-pentanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ d'acide obtenu selon la préparation VI, on obtient le produit attendu sous forme d'un  
5 solide brun avec un rendement de 65 %.

F = 36-38 °C

#### **Exemple 1**

#### **Acide 5-bromo-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque**

a) acide  $\epsilon$ -[(E)-2-(4-bromophényl)hydrazono]-benzènehexanoïque, éthyl ester

10 On prépare un mélange de 1,91 g ( $8,55 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate de 4-bromophénylhydrazine et 0,73 g ( $8,9 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acétate de sodium dans 17 ml d'eau et on ajoute 2,05 ml ( $35,8 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide acétique. On porte ensuite ce mélange sous agitation à 70 °C puis on ajoute doucement 2,0 g ( $8,54 \cdot 10^{-3}$  mole) d'ester éthylique de l'acide  $\epsilon$ -oxo-benzènehexanoïque en suspension dans 27 ml  
15 d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 70-80 °C pendant 45 mn, puis à température ambiante pendant 12 heures, puis extrait par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 3,38 g du composé attendu utilisé directement dans l'étape suivante.

20 b) acide 5-bromo-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque

On prépare un mélange de 0,6 g de chlorure de zinc et 1,78 g du composé obtenu au stade a) ci-dessus, dans 4,4 ml d'acide acétique. Ce milieu réactionnel est porté à 75-85 °C pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante (env. 20 °C). On ajoute 20 ml d'eau puis 40 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est  
25 séparée et extraite à nouveau par 30 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 1,74 g de produit huileux (ester de l'acide attendu) que l'on reprend avec 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % dans l'éthanol. Ce mélange est chauffé à reflux pendant 30 mn, puis refroidi  
30 à 20 °C. On ajoute 40 ml d'eau et on chasse l'éthanol sous pression réduite à 40-45 °C. La phase aqueuse basique résiduelle est lavée par 10 ml d'acétate d'éthyle, puis acidifiée jusqu'à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique dilué, et extraite



avec deux fois 75 ml d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 1,8 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle (7/3); cette purification conduit à 600 mg de l'acide attendu sous forme d'un solide rose (rendement = 38 %).

5 F = 155-157 °C

### Exemple 2

#### **Acide 5-chloro-2-phényl-1H-indole-3-propanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-chlorophénylhydrazine et de l'ester éthylique de l'acide  $\delta$ -oxo-benzènepentanoïque, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 11 %.

10 F = 167 °C

### Exemple 3

#### **Acide 5-chloro-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-chlorophénylhydrazine, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 19 %.

15 F = 169-170 °C

### Exemple 4

#### **Acide 5-fluoro-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-fluorophénylhydrazine, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 15 %.

25 F = 156-157 °C

### Exemple 5

#### **Acide 5-(trifluorométhyl)-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-(trifluorométhyl)phénylhydrazine, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide orange avec un rendement de 12 %.

30 F = 144 °C

**PREPARATION X****Acide 5-chloro-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-propanoïque, éthyl ester**

On prépare un mélange de 13,9 g ( $40,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester obtenu selon la préparation VII, 10,8 g ( $60,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate de 4-chlorophénylhydrazine, 5,5 g ( $40,3 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de zinc dans 80 ml d'acide acétique. Ce mélange est porté à 65-70 °C et maintenu sous agitation à cette température pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est hydrolysé sur de l'eau froide. Le composé organique précipité est extrait par 2 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient 15 g de produit brut que l'on recristallise dans un mélange éther diéthylique/éther de pétrole. On obtient ainsi 8,2 g de produit, que l'on purifie à nouveau par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5), pour donner 6,93 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 50 %).

F = 104-105 °C

**Exemple 6****Acide 5-chloro-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-propanoïque**

On prépare un mélange de 500 mg ( $1,45 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester obtenu selon la préparation X, dans 10 ml de dioxane. On ajoute 3 ml d'une solution de soude 3N et on porte le milieu réactionnel à reflux pendant 2 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans 30 ml d'eau. La solution obtenue est acidifiée par de l'acide chlorhydrique N. Le précipité formé est extrait par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole pour donner 200 mg de l'acide attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 43,5 %).

F = 153-154 °C

**PREPARATION XI****Acide 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-1H-indole-3-propanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, on obtient l'ester attendu sous forme d'une huile brune avec un rendement de 35 %.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 8,09 (s large, 1H) ; 7,90 (d, J=8,4Hz, 1H) ; 7,58 (d, J=2,2Hz, 1H) ; 7,47 (m, 2H) ; 7,43 (d, J=8,4Hz ; 1H) ; 7,28 (d, J= 8,4Hz, 1H) ; 7,16 (dd, J= 8,4Hz, J=2,2Hz, 1H) ; 4,16 (q, J= 7Hz, 2H) ; 3,18 (t, J=8Hz, 2H) ; 2,65 (t, J=8Hz, 2H) ; 1,23 (t, J=7Hz, 3H).

#### Exemple 7

##### **Acide 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-1H-indole-3-propanoïque**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XI, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 40 %.

F = 187-190 °C

#### PREPARATION XII

##### 15 **Acide 5-chloro-2-(4-méthylphényl)-1H-indole-3-propanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation IX, on obtient l'ester attendu sous forme d'une pâte brune avec un rendement de 97 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 8,1 (s large, 1H) ; 7,58 (d, J=1,8Hz, 1H) ; 7,42 (dt, J=8,1Hz, J=1,8Hz, 2H) ; 7,29 (d, J=8Hz, 2H) ; 7,25 (d, J=8,8Hz, 1H) ; 7,14 (dd, J= 8,8Hz, J=1,8Hz, 1H) ; 4,20 (q, J= 7Hz, 2H) ; 3,20 (t, J= 8Hz, 2H) ; 2,70 (t, J=8Hz, 2H) ; 1,23 (t, J=7Hz, 3H).

#### Exemple 8

##### **Acide 5-chloro-2-(4-méthylphényl)-1H-indole-3-propanoïque**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XII, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 40 %.

F = 177-178 °C

**PREPARATION XIII****Acide 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-chloro- $\epsilon$ -oxo-benzènehexanoïque, on obtient le produit  
5 attendu sous forme d'un solide marron clair avec un rendement de 90 %.

F = 47-48 °C

**Exemple 9****Acide 5-chloro-2-(4-chlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du produit obtenu  
10 selon la préparation XIII, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 20 %.

F = 194-197 °C

**PREPARATION XIV****Acide 5-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé  
15 obtenu selon la préparation II, on obtient l'ester attendu sous forme d'un solide rose avec un rendement de 26 %.

F = 285 °C (décomposition)

**Exemple 10****20 Acide 5-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu  
selon la préparation XIV, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide brun  
avec un rendement de 39 %.

F = 187-188 °C

**25 PREPARATION XV****Acide 5-méthyl-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de l'ester  
éthylique de l'acide  $\epsilon$ -oxo-benzènehexanoïque et de chlorhydrate de 4-  
méthylphénylhydrazine, on obtient l'ester attendu sous forme d'un solide brun  
30 avec un rendement de 58 %.

F = 96-98 °C

**Exemple 11****Acide 5-méthyl-2-phényl-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu à partir de la préparation XV, on obtient l'acide attendu sous forme d'un solide brun avec un rendement de 93 %.

F = 150-152 °C

**PREPARATION XVI****Acide 5-chloro-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation I, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile brune avec un rendement de 86 %.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300MHz) δ : 11,4 (s large, 1H) ; 7,66 (d, J=8Hz, 1H) ; 7,64 (d, J=8Hz, 1H) ; 7,63 (d, J=2,4Hz, 1H) ; 7,38 (d, J=8,8Hz, 1H) ; 7,35 (d, J=8Hz, 1H) ; 7,33 (d, J=8Hz, 1H) ; 7,09 (dd, J=8,8Hz, J=2,4Hz, 1H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,8 (t, J=7,3Hz, 2H) ; 2,37 (t, J=7,3Hz, 2H) ; 1,85 (quin, J=7,3Hz, 2H).

**Exemple 12****Acide 5-chloro-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide brun avec un rendement de 53 %.

F = 190-192 °C

**PREPARATION XVII****Acide 5-chloro-2-(2-naphtyl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation III, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte orange avec un rendement de 65 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 8,2 (s large, 1H) ; 8,01 (s, 1H) ; 7,91 (m, 3H) ; 7,68 (d, J=8,1Hz, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,53 (m, 2H) ; 7,31 (dd, J=8,8Hz, J=2,2Hz, 1H) ; 7,16 (dt, J=6,6Hz, J=2Hz, 1H) ; 3,55 (s, 3H) ; 2,98 (t, J=7,3Hz, 2H) ; 2,37 (t, J=7,3Hz, 2H) ; 2,05 (quin, J=7,3Hz, 2H).

**Exemple 13****Acide 5-chloro-2-(2-naphtyl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide  
5 brun avec un rendement de 79 %.

F = 180-185 °C

**Exemple 14****Acide 2-phényl-5-nitro-1H-indole-3-butanoïque**

On ajoute, sous agitation et à 0-5°C, une solution de 1,19 g de nitrate de  
10 sodium ( $4.10^{-3}$  mole) dans 50 ml d'acide sulfurique concentré à une solution de  
3,67 g ( $13,15.10^{-2}$  mole) d'acide 2-phényl-1H-indole-3-butanoïque dans 200 ml  
d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation à 5 °C, pendant 20 mn puis  
on verse le milieu réactionnel sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité jaune  
formé est filtré et lavé sur le filtre à l'eau et avec un peu d'éther de pétrole. Le  
15 produit est ensuite séché sous pression réduite et purifié par chromatographie sur  
gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (1/1). On  
obtient ainsi 1,3 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune avec un  
rendement de 30 %.

F = 145 °C

**Exemple 15****Acide 5-chloro-2-(4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, sel de sodium**

On prépare une suspension de 1 g ( $3,15.10^{-3}$  mole) d'acide obtenu selon  
l'exemple 12 dans 100 ml d'eau et on ajoute 3,15 ml d'une solution N  
d'hydroxyde de sodium. Le mélange est agité pendant 30 mn puis filtré sur un  
25 filtre 0,45 µm. Le filtrat est lyophilisé et on obtient ainsi 1,05 g du produit attendu  
sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 98 %).

F = 160-162 °C

**PREPARATION XVIII****Acide 3,4-dichloro-δ-oxo-benzènepentanoïque, éthyl ester**

30 En opérant de façon analogue à la préparation VII, au départ de l'acide 3,4-  
dichloro-δ-oxo-benzènepentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme  
d'une huile marron (rendement = 47 %).

RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H) ; 7.80 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ; 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ; 4.13 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H) ; 3.02 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H) ; 2.42 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H) ; 2.05 (quint,  $J = 6.6$  Hz, 2H) ; 1.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

## 5 PREPARATION XIX

### **Acide 5-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-1H-indole-3-propanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation XVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte orange (rendement = 55 %).

10 RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.1 (s, 1H) ; 7.64 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H) ; 7.58 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H) ; 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H) ; 7.39 (dd,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H) ; 7.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H) ; 7.17 (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H) ; 4.12 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2H) ; 3.18 (m, 2H) ; 2.64 (m, 2H) ; 1.25 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H).

### Exemple 16

### 15 **Acide 5-chloro-2-(3,4-dichlorophényl)-1H-indole-3-propanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 36 %).

F = 150-152 °C

## 20 PREPARATION XX

### **Acide 5-chloro-2-(4-bromophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de l'ester méthylique de l'acide 4-bromo- $\epsilon$ -oxo-benzènehexanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orangé (rendement = 89 %).

25 F = 124-126 °C

### Exemple 17

### **Acide 5-chloro-2-(4-bromophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide

30 blanc (rendement = 93 %).

F = 194-195 °C

### **PREPARATION XXI**

#### **Acide 5-chloro-2-(4-cyanophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

On prépare un mélange de 480 mg ( $1,18 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester obtenu selon la préparation XX, 870 mg ( $9,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de cyanure cuivreux et 2 ml de N-méthyl-2-pyrrolidone que l'on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et on ajoute 10 ml d'eau. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes puis on ajoute 8 ml d'éthylènediamine. Le mélange est ensuite extrait trois fois avec du toluène et les phases organiques rassemblées sont séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On obtient ainsi 220 mg du produit attendu sous forme d'un fin solide blanc (rendement = 53 %).

F = 182-185 °C

### **Exemple 18**

#### **Acide 5-chloro-2-(4-cyanophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ du composé obtenu selon la préparation XXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 22 %).

F = 214-215 °C

### **PREPARATION XXII**

#### **Acide 3,4-difluoro-ε-oxo-benzènehexanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 1,2-difluorobenzène, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 46 %).

F = 41-43 °C

### **PREPARATION XXIII**

#### **Acide 5-chloro-2-(3,4-difluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation XXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 70 %).



F = 127-128 °C

**Exemple 19**

**Acide 5-chloro-2-(3,4-difluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 86 %).

F = 185-186 °C

**PREPARATION XXIV**

**Acide 2-bromo-5-chloro-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

- 10 On prépare une solution de 2,25 g ( $8,94 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'ester méthylique de l'acide 5-chloro-1H-indole-3-butanoïque dans 85 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute 1,75 g ( $9,83 \cdot 10^{-3}$  mole) de N-bromosuccinimide. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 1 heure puis refroidi à température ambiante et filtré. Le solide est lavé au tétrachlorure de carbone et les filtrats sont
- 15 concentrés sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 2,11 g du produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 71 %).

F = 98 °C

20 **PREPARATION XXV**

**Acide 5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

- On prépare une solution de 0,4 g ( $1,21 \cdot 10^{-3}$  mole) du composé obtenu selon la préparation XXIV et de 0,32 g ( $1,83 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide 4-chloro-3-fluorophénylboronique dans 14 ml d'éthanol et 14 ml de toluène. On ajoute
- 25 ensuite sous agitation 0,16 g ( $3,75 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure de lithium, 70 mg ( $6 \cdot 10^{-5}$  mole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 3 ml ( $3 \cdot 10^{-3}$  mole) d'une solution 1M de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux sous agitation pendant 14 heures puis les solvants sont chassés sous
- 30 pression réduite. Le solide résiduel est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v).

On obtient ainsi 225 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 55 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$  : 11.5 (s, 1H) ; 7.73 (m, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.61 (s, 1H) ; 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 3.56 (s, 3H) ; 2.84 (m, 2H) ; 2.37 (m, 2H) ; 1.83 (m, 2H).

#### Exemple 20

##### **Acide 5-chloro-2-(4-chloro-3-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 53 %).

F = 182-186 °C

#### PREPARATION XXVI

##### **Acide 5-chloro-2-(3,4-diméthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 3,4-diméthylphénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune mal cristallisé (rendement = 77 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.02 (s, 1H) ; 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ; 7.32-7.20 (m, 4H) ; 7.13 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, 1H) ; 3.63 (s, 3H) ; 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ; 2.34 (m, 8H) ; 2.01 (quint, J = 7.3 Hz, 2H).

#### Exemple 21

##### **Acide 5-chloro-2-(3,4-diméthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 90 %).

F = 130-134 °C

#### PREPARATION XXVII

##### **Acide 5-chloro-2-(3-chloro-4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 3-chloro-4-fluorophénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide orange (rendement = 31 %).

F = 90-95 °C

**Exemple 22****Acide 5-chloro-2-(3-chloro-4-fluorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 77 %).

F = 171-175 °C

**PREPARATION XXVIII****Acide 2-bromo-5-chloro-1H-indole-3-butanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXIV, au départ de l'ester éthylique de l'acide 5-chloro-1H-indole-3-butanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 94 %).

F = 108-110 °C

**PREPARATION XXIX****Acide 5-chloro-2-(3-chlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVIII et d'acide 4-chlorophénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 83 %).

F = 79-81 °C

**Exemple 23****Acide 5-chloro-2-(3-chlorophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 64 %).

F = 115-116 °C

**PREPARATION XXX****Acide 5-chloro-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte marron (rendement = 29 %).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO) δ : 11.57 (s, 1H) ; 7.86 (s, 4H) ; 7.68 (s, 1H) ; 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H) ; 2.87 (t, J

= 6.6 Hz, 2H) ; 2.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ; 1.86 (quint, J = 6.6 Hz, 2H) ; 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

#### **Exemple 24**

##### **Acide 5-chloro-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indole-3-butanoïque**

5 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 65 %).

F = 132-134 °C

#### **PREPARATION XXXI**

10 **Acide 5-chloro-2-(4-fluoro-3-méthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque, éthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXIX, au départ d'acide 4-fluoro-3-méthylphénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 87 %).

15 F = 118-120 °C

#### **Exemple 25**

##### **Acide 5-chloro-2-(4-fluoro-3-méthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque**

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (rendement = 88 %).

F = 154-155 °C

#### **PREPARATION XXXII**

**Acide 5-chloro-2-(4-fluoro-3-méthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

25 En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 4-chloro-3-méthylphénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte jaune (rendement = 88 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.01 (s, 1H) ; 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ; 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H) ; 7.30 (dd, J = 2.2 Hz, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.17 (dd, J = 1.5 Hz, J = 8.5 Hz, 1H) ; 3.63 (s, 3H) ; 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H) ; 2.46 (s, 3H) ; 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H) ; 2.00 (quint, J = 6.7 Hz, 2H).

**Exemple 26****Acide 5-chloro-2-(4-chloro-3-méthylphényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide  
5 jaune (rendement = 86 %).  
F = 173-174 °C.

**PREPARATION XXXIII****Acide 5-chloro-2-(4-nitrophényl)-1H-indole-3-butanoïque, éthyl ester**

On prépare un mélange de 200 mg ( $0,58 \cdot 10^{-3}$  mole) d'ester éthylique de  
10 l'acide 2-bromo-5-chloro-1H-indole-3-butanoïque, 498 mg ( $1,74 \cdot 10^{-3}$  mole) de  
triméthyl(4-nitrophényl)étain, 140 mg ( $0,46 \cdot 10^{-3}$  mole) de triphénylarsine, 108 mg  
( $0,12 \cdot 10^{-3}$  mole) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium et 12 ml de dioxane et  
on porte ce milieu réactionnel, sous agitation, à 50 °C pendant 6 jours. Après  
refroidissement, on ajoute 12 ml d'eau, puis on extrait le mélange avec de l'éther  
15 éthylique. La phase organique est ensuite lavée à l'eau puis séchée et concentrée  
sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en  
éluant à l'aide d'un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (85/15 ; v/v). Les  
fractions contenant le composé attendu sont à nouveau purifiées par  
chromatographie en phase inverse sur silice greffée C<sub>18</sub> en éluant à l'aide d'un  
20 mélange acétonitrile/eau (7/3 ; v/v). On obtient ainsi 70 mg du composé attendu  
sous forme d'une pâte jaune (rendement = 31 %).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO) δ : 11.70 (s, 1H) ; 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H) ; 7.93 (d, J  
= 8.8 Hz, 2H) ; 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ; 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ; 7.18 (dd, J =  
1.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1H) ; 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H) ; 2.95 (m, 2H) ; 2.40 (m, 2H) ;  
25 1.85 (m, 2H) ; 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

**Exemple 27****Acide 5-chloro-2-(4-nitrophényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide  
30 jaune (rendement = 99 %).  
F = 234-235 °C

**PREPARATION XXXIV****Acide 5-chloro-2-(3-thiényl)-1H-indole-3-butanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 3-thiénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 28 %).

F = 65-68 °C

**Exemple 28****Acide 5-chloro-2-(3-thiényl)-1H-indole-3-butanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXIV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 67 %).

F = 145-150 °C

**PREPARATION XXXV****Acide 5-chloro-1H-indole-3-propanoïque, méthyl ester**

On prépare une solution de 232 mg ( $1,04 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide 5-chloro-1H-indole-3-propanoïque dans 14 ml d'éthanol et on ajoute, à température ambiante, 4,4 ml ( $8,8 \cdot 10^{-3}$  mole) d'une solution 2M dans l'hexane de (triméthylsilyl)diazométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 mn, puis on ajoute 1 g de silice, puis on filtre le mélange. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (2/1 ; v/v). On obtient ainsi 225 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 91 %).

F = 86 °C

**PREPARATION XXXVI****Acide 2-bromo-5-chloro-1H-indole-3-propanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXIV, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 77 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$  : 11.90 (s, 1H) ; 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H) ; 7.28 (d, J = 8.5 Hz) ; 7.08 (dd, J = 1.9 Hz, J = 8.5 Hz, 1H) ; 3.56 (s, 3H) ; 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H) ; 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

**PREPARATION XXXVII**

**Acide 5-chloro-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indole-3-propanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXX. au départ du dérivé bromé obtenu selon la préparation XXXVI, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 35 %).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.11 (s, 1H) ; 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ; 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ; 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.22 (t, J = 8 Hz, 2H) ; 2.68 (t, J = 8 Hz, 2H).

**Exemple 29**

**Acide 5-chloro-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indole-3-propanoïque,**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu selon la préparation XXXVII, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 76 %).

F = 218 °C

**PREPARATION XXXVIII**

**Acide 5-chloro-2-(3,5-diméthyl-4-fluorophényl)-1H-indolebutanoïque, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 3,5-diméthyl-4-fluorophénylboronique, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile épaisse jaune (rendement = 45 %).

RMN (300MHz, DMSO) δ : 11.35 (s, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.35 (m, 3H) ; 7.10 (d, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 2.82 (t, 2H) ; 2.40 (t, 2H) ; 2.35 (s, 6H) ; 1.85 (m, 2H).

L'acide 3,5-diméthyl-4-fluorophénylboronique est obtenu, avec un rendement de 22 %, selon un procédé analogue à la préparation des dérivés phénylboroniques, par action successive du n-BuLi, puis du borate d'isopropyle sur le 5-bromo-2-fluoro-1,3-diméthylbenzène

RMN (300Mhz, DMSO) δ : 7.95 (s, 1H) ; 7.50 (d, 2H) ; 6.50 (s, 1H) ; 2.20 (s, 3H).

**Exemple 30****Acide 5-chloro-2-(3,5-diméthyl-4-fluorophényl)-1H-indolebutanoïque**

En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu  
5 selon la préparation XXXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'un  
solide jaune pâle (rendement = 71 %).

F = 58 °C

**PREPARATION XXXIX**

**Acide 5-chloro-2-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indolebutanoïque,**  
10 **méthyl ester**

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, au départ d'acide 4-  
chloro-3-(trifluorométhyl)phénylboronique, on obtient le produit attendu sous  
forme d'une huile beige (rendement = 41 %).

RMN (300MHz, DMSO)  $\delta$  : 11.62 (s, 1H) ; 8.05 (s, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 7.85 (d,  
15 1H) ; 7.70 (s, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 2.85 (t, 2H) ; 2.35  
(t, 2H) ; 1.85 (m, 2H).

**Exemple 31****Acide 5-chloro-2-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indolebutanoïque**

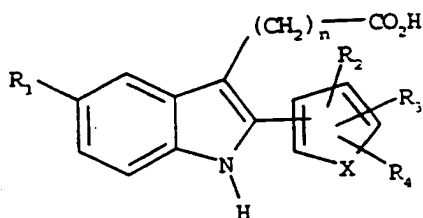
En opérant de façon analogue à l'exemple 6, au départ de l'ester obtenu  
20 selon la préparation XXXIX, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide  
blanc (rendement = 88 %).

F = 158-160 °C

25 Le tableau I résume les formules des composés précédemment décrits.



TABLEAU I



Exemple	X	R <sub>1</sub>	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	-C=C-	Br	3	H	H	H
2	-C=C-	Cl	2	H	H	H
3	-C=C-	Cl	3	H	H	H
4	-C=C-	F	3	H	H	H
5	-C=C-	CF <sub>3</sub>	3	H	H	H
6	-C=C-	Cl	2	4-F	H	H
7	-C=C-	Cl	2	4-Cl	H	H
8	-C=C-	Cl	2	4-CH <sub>3</sub>	H	H
9	-C=C-	Cl	3	4-Cl	H	H
10	-C=C-	Cl	3	3-Cl	4-Cl	H
11	-C=C-	CH <sub>3</sub>	3	H	H	H
12	-C=C-	Cl	3	4-F	H	H
13	-C=C-	Cl	3	*	*	H
14	-C=C-	NO <sub>2</sub>	3	H	H	H
15**	-C=C-	Cl	3	4-F	H	H
16	-C=C-	Cl	2	3-Cl	4-Cl	H
17	-C=C-	Cl	3	4-Br	H	H
18	-C=C-	Cl	3	4-CN	H	H
19	-C=C-	Cl	3	3-F	4-F	H
20	-C=C-	Cl	3	3-F	4-Cl	H
21	-C=C-	Cl	3	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H
22	-C=C-	Cl	3	3-Cl	4-F	H
23	-C=C-	Cl	3	3-Cl	H	H
24	-C=C-	Cl	3	4-CF <sub>3</sub>	H	H
25	-C=C-	Cl	3	3-CH <sub>3</sub>	4-F	H
26	-C=C-	Cl	3	3-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H
27	-C=C-	Cl	3	4-NO <sub>2</sub>	H	H
28	S	Cl	3	H	H	H
29	-C=C-	Cl	2	4-CF <sub>3</sub>	H	H
30	-C=C-	Cl	3	3-CH <sub>3</sub>	4-F	5-CH <sub>3</sub>
31	-C=C-	Cl	3	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	H

\* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment un groupe 2-naphtyle avec le phényl

5. \*\* sel de sodium de l'exemple 12

### Activité biologique

Les effets inhibiteurs des composés décrits dans la présente invention sur les chimiokines IL-8 et Gro-alpha ont été déterminés par les tests *in vitro* suivants :

#### 5 A) Test de liaison aux récepteurs de l'IL-8

L'IL-8 humaine marquée à l'iode 125 ( $[^{125}\text{I}]$ -IL-8) a été obtenue de NEN (Les Ulis) et possède une activité spécifique de 2.200 Ci/mmol. Le récepteur CXCR2 humain recombinant a été exprimé dans des cellules HEK 293 (ATCC, CRL-1573) K-562 (ATCC, CCL-243) ou THP-1 (ATCC, TIB-202). Les cellules  
10 HEK 293 sont maintenues en culture dans du milieu DMEM (GIBCO) contenant 4.5 g/l de glucose, 10 % de sérum de veau foetal, 1% de Glutamax, 1% d'acides aminés non essentiels, 1 mM de sodium pyruvate, 100 UI/ml de pénicilline et 100  $\mu\text{g/ml}$  de streptomycine. Les cellules K-562 et THP-1 sont maintenues en culture dans du milieu RPMI1640 (GIBCO) contenant 10 % de sérum de veau foetal, 1%  
15 d'acides aminés non essentiels, 1 mM de sodium pyruvate, 100 UI/ml de pénicilline et 100  $\mu\text{g/ml}$  de streptomycine. Les cellules sont utilisées lorsque les cultures ont atteint 80 % de confluence.

Les membranes sont préparées selon le protocole précédemment décrit (Bastian *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 1997, 122, 393-399) excepté le tampon  
20 d'homogénéisation qui a été remplacé par une solution saline tamponnée à pH 8.0 contenant 20 mM Tris, 1.2 mM  $\text{MgSO}_4$ , 0.1 mM EDTA et 25 mM NaCl. Les expériences de compétition sont réalisées dans des plaques 96 puits de 1 ml. à température ambiante, sous un volume final de 0.25 ml. Les membranes diluées dans une solution de 20 mM Bis-Trispropane et de 0.4 mM Tris-HCl tamponnée à  
25 pH 8.0 contenant 1.2 mM de  $\text{MgSO}_4$ , 0.1 mM EDTA, 25 mM NaCl et 0.03 % CHAPS sont incubées avec des concentrations décroissantes du composé à tester (de 100  $\mu\text{M}$  à 0.01 nM) et 150 pM de  $[^{125}\text{I}]$ -IL-8. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de 300 nM d'IL-8 non marquée. Après 60 min d'incubation à température ambiante, la réaction est stoppée par filtration rapide  
30 sous vide sur filtre Whatman GF/C préalablement incubé pendant 1 heure à + 4 °C dans une solution de polyéthylèneimine 1 % (poids/volume) et SAB 0.5 % (poids/volume). Les filtres sont lavés avec une solution contenant 25 mM de NaCl, 1 mM de  $\text{MgSO}_4$ , 0.5 mM d'EDTA et 10 mM de Tris-HCl tamponnée à

pH 7,4. La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée dans un compteur gamma.

Les affinités des composés décrits dans la présente invention ont été aussi déterminées par un test de liaison sur cellules entières. Les cellules THP-1 ou K-562 transfectées sont mises en suspension dans le tampon de test de liaison (PBS sans calcium ni magnésium contenant 0,5 % de SAB (poids/volume), pH 7,4) à raison de  $2,5 \times 10^6$  cellules/ml. Les expériences de compétition sont réalisées dans des plaques 96 puits de 1 ml dans un volume final de 0,25 ml.  $0,5 \times 10^6$  cellules sont incubées avec des concentrations décroissantes du composé à tester (100  $\mu$ M à 0,01 nM) et 150 pM de [ $^{125}$ I]-IL-8. La liaison non-spécifique est déterminée en présence de 300 nM de chimiokine non radiomarquée. Après 90 min d'incubation à + 4 °C, la réaction est stoppée par filtration rapide sous vide sur filtre Whatman GF/C préalablement incubé pendant 1 h dans une solution de polyéthylènimine 3 % (poids/volume). Les filtres sont lavés avec une solution de PBS à pH 7,4 contenant 0,5 M de NaCl. La radioactivité contenue dans les filtres est mesurée dans un compteur gamma.

Les composés de formule I décrits dans la présente invention testés à la concentration de 10  $\mu$ M inhibent de 95 % au moins la liaison de la [ $^{125}$ I]-IL-8 sur le récepteur CXCR2.

## B) Mesure des flux calciques

Les effets des composés de la présente invention ont été évalués sur les flux calciques induits par l'IL-8 ou le Gro-alpha.

Des cellules THP-1 exprimant les récepteurs CXCR2 recombinants, des cellules U937 différenciées avec du DMSO (Diméthyl sulfoxyde) à 1 % (volume/volume) ou des cellules Eo13 sont incubées en présence d'un indicateur fluorescent, le Fura-2 AM, à la concentration de 5  $\mu$ M pendant 1 h à 37°C. Après cette période de charge, les cellules sont lavées, et mises en suspension à la concentration de  $1 \times 10^6$  cellules/ml dans une solution saline contenant : 136 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1,6 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1,2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 11 mM glucose, 5 mM HEPES, pH 7,4. La suspension cellulaire (2 ml) est placée dans une cuve en quartz et l'intensité de fluorescence à 510 nm est mesurée sur un spectrofluorimètre de type LS50B (Perkin-Elmer) après des excitations

alternativement à 340 nm et 380 nm. Le rapport des intensités de fluorescence après excitation à 340 nm et 380 nm est déterminé et la concentration calcique intracellulaire est calculée suivant la formule :

$$5 \quad [Ca^{2+}]_i = K_d \frac{(R-R_{min})}{(R_{max}-R)} (Sf2/Sb2)$$

dans laquelle :

$K_d$  représente la constante d'affinité du complexe Fura-2 et calcium,  $R_{max}$  est  
10 l'intensité de fluorescence maximale déterminée après addition de 1  $\mu$ M du ionophore Bromo-A23187,  $R_{min}$  est le rapport minimal déterminé après addition de 10 mM d'EGTA consécutif à l'addition d'ionophore et  $Sf2/Sb2$  est le rapport des valeurs de fluorescence sous excitation à 380 nm déterminé aux  $R_{min}$  et  $R_{max}$ , respectivement.

15 Après une période de stabilisation de 1 min, pendant laquelle la concentration calcique intracellulaire basale est déterminée, le composé à tester ou le véhicule contrôle est ajouté aux cellules. Après une période d'incubation de 2 min pendant laquelle la concentration de calcium est mesurée, les cellules sont stimulées avec les différents agonistes (IL-8 ou Gro-alpha). La concentration  
20 calcique est mesurée pendant 2 min.

Les composés de formule I décrits dans la présente invention inhibent la libération de calcium induite par l'IL-8 ou le Gro-alpha.

L'activité des composés selon l'invention, mise en évidence au cours des tests biologiques, est significative d'une action antagoniste de l'IL-8 et permet  
25 d'envisager leur utilisation en thérapeutique.

Selon l'invention, on préconise l'utilisation des composés de formule I en tant que principes actifs de médicaments destinés à un traitement préventif ou curatif chez les mammifères, notamment chez l'homme, vis à vis des maladies en relation avec une mise en jeu de l'IL-8 et/ou de chimiokines de la même famille,  
30 et qui sont généralement caractérisées par une invasion massive de neutrophiles.

Parmi les maladies qui peuvent être traitées en administrant une quantité thérapeutiquement suffisante d'au moins l'un des composés de formule I, on peut citer la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou les dermatites atypiques, les

maladies associées à une angiogénèse pathologique (comme le cancer), la prolifération des cellules tumorales et la formation de métastases (dans le cas du mélanome par exemple), l'asthme, l'obstruction chronique des poumons, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'inflammation du colon, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, l'ulcère gastrique, le choc septique, le choc endotoxinique, la septicémie à bactéries gram (-), le syndrome de choc toxique, l'ischémie cérébrale, les phénomènes d'ischémie/reperfusion cardiaques ou rénaux, les glomérulo-néphrites, la thrombose, l'athérome, la maladie d'Alzheimer, les réactions du greffon contre l'hôte ou les rejets d'allogreffes.

10 Les composés de formule I doivent être administrés en quantité suffisante pour antagoniser l'IL-8 en se fixant de façon compétitive sur les récepteurs. La dose de principe actif dépend du mode d'administration et du type de pathologie et est généralement comprise entre 0,01 et 10 mg/kg. Les composés de formule I peuvent également être associés à un autre principe actif.

15 Dans le cadre de leur utilisation thérapeutique, les composés de formule I seront généralement administrés sous des formes variées, en association avec les excipients couramment utilisés.

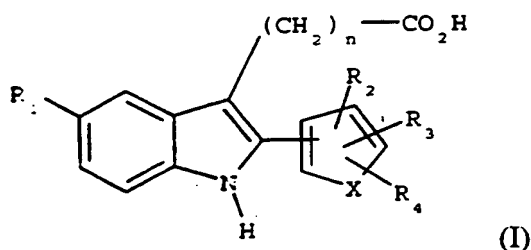
20 La formulation utilisée pourra être une forme orale, telle que par exemple des gélules, des comprimés contenant le principe actif solide sous une forme pulvérisée ou micronisée, un sirop ou une solution contenant le principe actif en solution, en suspension, en émulsion ou en microémulsion.

25 La formulation peut également se présenter sous une forme administrable pour un usage topique, par exemple une crème ou une lotion ou un dispositif transdermique tel qu'un patch adhésif. On peut également formuler le principe actif pour un mode d'administration par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

# Revendications

1) Composé dérivé de l'indole, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

5 i) les produits de formule :



dans laquelle

X représente une double liaison  $-C=C-$  ou un atome de soufre,

10  $R_1$  représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe cyano, ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble, avec le noyau aromatique

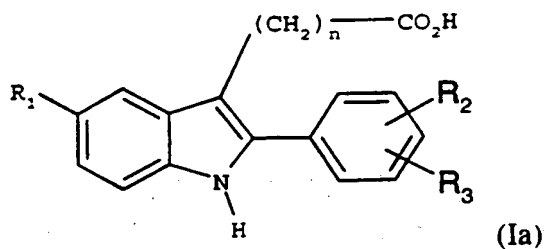
15 auquel ils sont rattachés, un cycle aromatique condensé,

et n est égal à 2 ou 3 et

ii) les esters et les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés de formule I.

2) Composé dérivé de l'indole de formule (I) selon la revendication 1, dans  
20 laquelle X représente une double liaison  $-C=C-$ , caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

i) les produits de formule :



- dans laquelle  $R_1$  représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ ,  
 $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , ou forment ensemble, avec le noyau phényle auquel ils sont attachés, un cycle aromatique condensé,  
5 et  $n$  est égal à 2 ou 3 et  
ii) les esters et les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés de formule I.
- 3) Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que  $R_2$   
10 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un atome de fluor ou un groupe méthyle,  $R_3$  représente un atome de chlore ou un atome de fluor et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène.
- 4) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $X$  représente une double liaison  $-C=C-$  et  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble avec le noyau phényle auquel  
15 ils sont rattachés, un groupe naphthyle.
- 5) Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble avec le noyau phényle auquel ils sont rattachés, un groupe naphthyle.
- 6) Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que  $R_1$  représente un atome de chlore.
- 20 7) Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé dérivé de l'indole de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 ou l'un de ses sels.
- 8) Utilisation d'un composé dérivé de l'indole de formule (I) selon l'une des  
25 revendications 1 à 6 ou de l'un de ses sels d'addition, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies mettant en cause une surexpression de l'IL-8 et/ou de chimiokines de la même famille.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/38305 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 209/18, A61K 31/405, A61P 43/00, C07D 409/04

(74) Mandataires : HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau De  
Lomenie, 158 rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR00/03278

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international :  
24 novembre 2000 (24.11.2000)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
99/14837 25 novembre 1999 (25.11.1999) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 42 rue  
de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

Publiée :  
avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

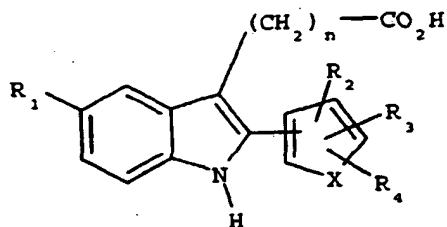
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PAQUET,  
Jean-Luc [FR/FR]; Route de Beire le Châtel, F-21490  
Brognon (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; 12 rue du  
Capitaine Jean Brice de Bary, F-21000 Dijon (FR).  
PRUNEAU, Didier [FR/FR]; 2 rue du Dessus, F-21370  
Pasques (FR). DODEY, Pierre [FR/FR]; 10 rue des  
Champs d'Aloux, F-21121 Fontaine Les Dijon (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 24 janvier 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL IL-8 RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre : NOUVEAUX ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'IL-8



(I)

(57) Abstract: The invention concerns novel compounds inhibiting the ac-  
tion of CXC chemokines such as IL-8, Gro, NAP-2, ENA-78 etc. on their re-  
ceptors, the method for preparing them and their use for obtaining medicines.  
The invention is characterised in that it consists in novel indole derivatives  
selected among the set consisting of: i) products of formula (I) wherein: X  
represents a double bond -C=C- or a sulphur atom; R<sub>1</sub> represents a halogen, a  
nitro, a trifluoromethyl or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent each  
independently a hydrogen atom, a halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, a nitro, a trifluo-  
romethyl or a cyano group, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> together form with the aromatic ring  
whereo they are bound, a condensed aromatic cycle; n is equal to 2 or 3, and

ii) additive esters and salts with a mineral or organic base of formula (I).

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés inhibant l'action des CXC chimiokines telles que l'IL-8, le Gro, le NAP-2, l'ENA-78 etc. sur leur récepteurs, leur procédé de préparation, ainsi que leur utilisation pour l'obtention de médicaments. Selon l'invention, il s'agit de nouveaux dérivés de l'indole, choisis parmi l'ensemble constitué par: i) les produits de formule : (I) dans laquelle X représente une double liaison -C=C- ou un atome de soufre, R<sub>1</sub> représente un halogène, un groupe nitro, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe trifluorométhyle ou un groupe cyano, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble, avec le noyau aromatique auquel ils sont rattachés, un cycle aromatique condensé, et n est égal à 2 ou 3, et ii) les esters et les sels d'addition avec une base minérale ou organique des composés de formule (I).

WO 01/38305 A3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 00/03278

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/18 A61K31/405 A61P43/00 C07D409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 18393 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 20 June 1996 (1996-06-20) cited in the application claims 1,12	1,7,8
P,X	WO 00 51984 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 8 September 2000 (2000-09-08) * composés de description 7,8,9 et 11 (pages 39-41) *	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2001

Date of mailing of the international search report

05/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. Application No

PCT/FR 00/03278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9618393 A	20-06-1996	US 5684032 A AU 4514496 A EP 0800389 A JP 10510538 T ZA 9510535 A	04-11-1997 03-07-1996 15-10-1997 13-10-1998 14-08-1996
WO 0051984 A	08-09-2000	AU 2683300 A	21-09-2000

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. ...de Internationale No

PCT/FR 00/03278

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/18 A61K31/405 A61P43/00 C07D409/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 18393 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 20 juin 1996 (1996-06-20) cité dans la demande revendications 1,12	1,7,8
P,X	WO 00 51984 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 8 septembre 2000 (2000-09-08) * composés de description 7,8,9 et 11 (pages 39-41) *	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den .e internationale No

PCT/FR 00/03278

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9618393 A	20-06-1996	US 5684032 A	04-11-1997
		AU 4514496 A	03-07-1996
		EP 0800389 A	15-10-1997
		JP 10510538 T	13-10-1998
		ZA 9510535 A	14-08-1996
WO 0051984 A	08-09-2000	AU 2683300 A	21-09-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**